

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 73

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION DES
ANTIBIOTIQUES EN ASSOCIATION. SYNERGIES
ET ANTAGONISMES

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

le 25 juillet 1952

par

LOUIS MAYDAT

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Diplômé de Sérologie

Diplômé de Médecine exotique

pour obtenir le grade

DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs

de la

Thèse

MM. CARRÈRE, Professeur, Président

JANBON, Professeur

CADERAS DE KERLEAU, Professeur

NÈGRE, Professeur agrégé

Assesseurs

MONTPELLIER

IMPRIMERIE COOPÉRATIVE L'ABEILLE

1952

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Chaires :

Professeurs

Anatomie.....
 Histologie.....
 Physiologie.....
 Chimie biologique médicale et toxicologie.....
 Physique médicale.....
 Anatomie pathologique et médecine expérimentale.....
 Microbiologie.....
 Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique.....
 Pathologie et thérapeutique générales.....
 Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses.....
 Hydrologie thérapeutique et climatologie.....
 Hygiène.....
 Médecine légale et médecine sociale.....
 Technique opératoire et chirurgie expérimentale.....
 Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales.....
 Pathologie et clinique propédeutiques médicales.....
 Clinique médicale.....

Clinique chirurgicale.....

Clinique obstétricale.....
 Clinique des maladies mentales et nerveuses.....
 Clinique des mal. des enfants et hygiène du 1^{er} âge.....
 Clinique de dermato-syphiligraphie.....
 Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....
 Clinique nrologique.....
 Clinique gynécologique.....
 Clinique ophtalmologique.....
 Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale.....
 Electro-radiologie.....
 Clinique tuberculose.....

Professorat à titre personnel :

Histologie et embryologie.....

Chargés de cours :

Anatomie.....
 Propédeutique médicale.....
 Physiologie et pharmacodynamie.....

MM. J. DELMAS.
 TURCHINI, *asses.*
 HEDON.
 CRISTOL.
 PECH.
 BAUMEL.
 CARRÈRE.
 HARANT.
 PAGES.
 JANBON.
 BERT.
 CARRIEU.
 Néant.
 LAPEYRIE.
 MOURGUE-MOLINES
 PUECH.
 GIRAUD, *doyen.*
 BOULET.
 LAPEYRE.
 AIMES.
 CADERAS de KERLEAU
 EUZIERE, *doyen h^{re}*
 CHAPTAL.
 MARGAROT.
 ETIENNE.
 TRUC.
 ROUX.
 DEJEAN.
 TERRACOL.
 LAMARQUE.
 VIDAL.

GRANEL.

LAUX.
 P. RIMBAUD.
 LOUBATIERES.

Professeurs honoraires

MM. BERTIN-SANS, GALAVIELLE, VIRES, VILLARD,
 GRYNFELT, RICHE, L. RIMBAUD, BOUDET.

Chargés d'enseignements complémentaires

Chimie..... MM. BENEZECH
m. de c. agr.
 Anatomie pathol.... CAZAL, *agregé.*
 Pharmacologie..... HARANT, *prof.*
 Pharmacol et thér. SERRE, *agregé.*
 Pathol experim.... PASSOUANT,
m. de c. agr.
 Thérapeutique..... PASSOUANT
m. de c. agr.
 Bactériologie..... RENOUX
m. de c. agr.
 Pathologie médicale BOUCOMONT.
 — — SERRE, *agregé.*

MM.
 Path. neurologique LAFON, *agregé.*
 — respiratoire .. BALMES, *agregé.*
 Neuro-chirurgie .. GROS, *agregé.*
 Clinique de la tuberc VIDAL, *professeur.*
 Clinique de la tub. MOURGUE-
 MOLINES, *prof.*
 Clinique gast-ent .. BAUMEL, *prof.*
 Pathologie chirurg. JOYEUX, *agregé.*
 — — — NEGRE, *agregé.*
 Obstétrique COLL de CARRERA,
agregé libre.

Maitres de conférences et agrégés en exercice

Chimie..... MM. BENEZECH,
m. de c. agrégé.
 Microbiologie RENOUX,
m. de c. agrégé.
 Médecine BOUCOMONT.
 — — — SERRE.
 — — — BALMES.

MM.
 Médecine CAZAL.
 Médecine experim. PASSOUANT,
m. de c. agr.
 Neuro-psychiatrie . LAFONT.
 Chirurgie JOYEUX.
 — — — NEGRE.
 Neuro-chirurgie.... GROS.

**ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION DES
ANTIBIOTIQUES EN ASSOCIATION. SYNERGIES
ET ANTAGONISMES**



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

*qui a été si cruellement ravi à mon affection
et à ma reconnaissance. Il a été pour moi
un exemple de droiture et de sacrifices
dont le souvenir ne s'effacera jamais.*

A LA MÉMOIRE DE MES AINÉS DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE,

Morts au Champ d'Honneur.

A MA GRAND' MÈRE

*qui a guidé mes premiers pas avec tant de
tendresse.*

A MA MÈRE

*en témoignage de ma filiale affection et de
mon immense gratitude pour tous les
sacrifices auxquels elle a si généreusement
consenti pour me permettre de vivre ce
jour.*

A MA FEMME

*qui a si bien su m'aider dans ma tâche et
qui m'a donné l'immense joie d'être père,
en témoignage de mon amour.*

A MON PETIT ALAIN CHÉRI

A MES BEAUX PARENTS

en témoignage de ma filiale affection.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CARRÈRE,

*qui nous a suggéré ce sujet de thèse, et qui
nous a fait le grand honneur de présider
notre Jury.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JANBON.

*dont l'enseignement clinique, si fructueux
pour nous, nous sera toujours un exemple*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR
CADÉRAS DE KERLEAU

*à qui nous exprimons notre profonde recon-
naissance pour le sympathique accueil
qu'il nous a réservé en toutes circonstances.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ NÈGRE

qui a bien voulu faire partie de notre Jury.

A MONSIEUR ROUX

*dont les conseils bienveillants nous ont été
très utiles.*

A MES MAITRES DES FACULTÉS
DE MONTPELLIER ET DE LYON

A MES MAITRES DES HOPITAUX
CIVILS ET MILITAIRES

A MES MAITRES ET A MES CHEFS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

A MONSIEUR LE MÉDECIN-COMMANDANT
ESCOURROU.

A TOUS MES CAMARADES DE L'ÉCOLE
DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE DE L'ACTION DES ANTIBIOTIQUES EN ASSOCIATION. SYNERGIES ET ANTAGONISMES.

INTRODUCTION

Les bactéries sont les plus plastiques des êtres vivants. Elles ne sont pas, comme les cellules des êtres supérieurs, protégées contre les variations brutales du milieu ambiant par un mécanisme régulateur strict ; Mais elles sont capables de s'adapter aux conditions extérieures par des modifications rapides de leur métabolisme en raison même de leur vaste surface de contact, cause par ailleurs de leur extrême susceptibilité aux variations ambiantes. Nous pouvons ainsi comprendre pourquoi tout nouvel antibiotique pourra avoir au début une action efficace en agissant facilement sur la cellule bactérienne pour y provoquer des troubles de son métabolisme. Mais sous l'influence de l'antibiotique, la bactérie élaborera des enzymes, dits adaptatifs ; Il s'opérera alors soit une véritable mutation, soit une sélection de germes adaptables, résistants. Cette adaptation pourra parfois se développer et devenir si stricte que l'antibiotique deviendra un métabolite essentiel à la croissance du germe : c'est ainsi que les bacilles tuberculeux streptomycino-résistants deviennent même streptomycino-dé-

pendants. Depuis l'apparition dans l'arsenal thérapeutique des sulfamides et des divers antibiotiques jusqu'ici utilisés, nous avons assisté à des résultats que l'on peut qualifier de spectaculaires : il suffisait par exemple d'une centaine d'unités pour détruire in situ un staphylocoque ; Puis peu à peu, les staphylococcies se sont montrées de moins en moins facilement curables par la pénicilline. De même le méningocoque de Weichselbaum, primitivement très sensible aux sulfamides est devenu résistant à cette thérapeutique.

Fort heureusement, les recherches amènent la découverte d'antibiotiques nouveaux très actifs, mais qui à leur tour, perdent, toujours de plus en plus nombreux, de leur efficacité à l'usage, nécessitant de nouveaux travaux de détection de produits efficaces, véritable travail de Pénélope.

Cependant les antibiotiques qui par eux-mêmes sont devenus inactifs peuvent, associés, se montrer doués à nouveau de propriétés bactériostatiques, voire bactéricides, l'association synergique, pouvant alors triompher d'une résistance acquise aux antibiotiques avant leur union.

Notre thèse a pour objet l'étude des associations d'antibiotiques sur des bactéries résistantes, question hautement actuelle par ses répercussions thérapeutiques, car si des essais cliniques ont été tentés, ces essais ne peuvent être qu'empiriques, parfois dangereux. Il nous semble qu'une base expérimentale est indispensable pour étayer la thérapeutique et éviter aux patients les lenteurs inhérentes aux diverses tentatives thérapeutiques

pouvant aboutir à une impasse : association n'égale pas toujours synergie, mais parfois au contraire, antagonisme.

Ces problèmes, posés par l'association des antibiotiques, ne peuvent être résolus que par le test in vitro des germes étudiés, vis-à-vis des antibiotiques.

Martin, Chabert et Sureau ont déjà posé la question : le test de sensibilité microbienne aux antibiotiques, a-t-il un intérêt clinique ? Et ils ont répondu par l'affirmative : « Ce test (effectué par les techniques de diffusion en gélose ou par les techniques de dilutions sériées) donne des résultats intéressants pour la clinique. Le parallélisme entre les tests in vitro, et les résultats in vivo, sans être absolument étroit, est néanmoins suffisant pour guider le traitement ». Les tests in vitro pour un seul antibiotique peuvent être étendus aux associations de plusieurs antibiotiques et le clinicien pourra être guidé dans son choix en tenant compte des résultats obtenus in vitro, et de la valeur relative de ces résultats en raison de la variabilité et de l'adaptabilité des souches microbiennes.

Pulaski et Baker ont étudié l'action in vitro vis-à-vis de bactéries gram négatives, de l'association, à la streptomycine, de pénicilline, ou de sulfadiazine, ou des deux. Ils ont trouvé que la résistance à la streptomycine d'un *Proteus vulgaris* est abaissée de 32 u à 2 u par cm^3 , par association de 1 u, 5 de pénicilline ; à 8 u, par addition de 150 u de sulfadiazine ; à 0 u, 25 par l'union de 0 u, 37 de pénicilline et de 37 u de sulfadiazine. Les auteurs concluent : « il existe des faits cliniques qui montrent l'intérêt de ces associations ».

Jawetz et Gunnisson ont indiqué qu'il existe une synergie entre la pénicilline et la streptomycine pour les enterocoques, et ils ont décrit un phénomène curieux dans un test aux antibiotiques : un phénomène de zone.

Despois et Pinnert ont observé une potentialisation de la pénicilline par différents antibiotiques in vitro, dans le cas de Staphylocoques pénicillo-résistants. Mais pour des germes normalement sensibles à la pénicilline les potentialisations de cet antibiotique sont bien moins marquées, ou même presque nulles.

Bishop et Randall rapportent le cas d'une méningite bénigne, due à *Diplococcus mucosus*, guérie après traitement par sulfadiazine et pénicilline.

Vaisman a constaté, chez la souris infectée par *Salmonella typhi*, une synergie thérapeutique entre la chloromycétine et l'auréomycine lorsqu'elles sont employées à doses subthérapeutiques.

Pour Spaulding, il y a disparition des *B. coli* des selles, en 2 jours, après traitement à la streptomycine + sulfathalidine. L'auteur indique qu'il y a là une indication de traitement préopératoire pour intervention sur l'intestin.

Les associations d'antibiotiques ont été spécialement étudiées dans la brucellose :

Janbon et Bertrand indiquent que les résultats les meilleurs dans la brucellose humaine à *Mélitensis*, sont obtenus quand la streptomycine (ou la vaccinothérapie) sont associées à l'auréomycine.

J. Roux et G. Renoux ont montré que l'association de BAL au chloramphénicol ou à l'auréomycine augmente

considérablement leur pouvoir antibiotique sur les brucella. D'autre part ces auteurs ont trouvé que « le mélange de ces 2 antibiotiques à parties égales a souvent un pouvoir inhibiteur supérieur au pouvoir que chaque antibiotique possède seul ». Et ils concluent : « La synergie chloramphénicol + auréomycine déjà active contre l'infection thyphoïdique (Vaisman) est donc valable au moins in vitro, contre les brucella ».

In vitro, les associations retardent l'apparition de formes résistantes aux antibiotiques. D'après Noël Rist, « l'association in vitro à l'hydrazide isonicotinique, de streptomycine ou de P A S empêche ou retarde l'apparition de colonies résistantes à l'hydrazide isonicotinique ».

Il s'en faut cependant pour que toutes les associations d'antibiotiques soient actives ou même bienfaisantes. D'après Sasano, l'activité bactériostatique de la streptomycine sur le bacille de Koch, n'est pas influencée par la pénicilline.

L'activité du P A S n'est pas renforcée par le mélange avec des quantités de thiosemicarbazone en soit inactives (Hurni).

Janbon et Bertrand remarquent une fréquence anormale des accidents de lithiase urinaire sulfamidée, dans l'association streptomycine + sulfadiazine en vue du traitement de la brucellose humaine.

Les résultats obtenus par l'expérimentation in vitro et par les tentatives cliniques sont donc concordants. Le test préalable in vitro peut renseigner efficacement le clinicien sur la conduite du traitement. Pourtant les résultats ne sont pas absolument superposables. C'est

que le milieu dans lequel végète le microbe influe sur sa résistance. Les antibiotiques agissent plus ou moins selon les substances que le germe trouve à sa disposition.

Linz et Lecoq ont étudié l'influence de la richesse du milieu de culture sur l'acquisition de la résistance à la streptomycine par les bactéries. Il ressort de leurs travaux que la sensibilité est moins grande en bouillon riche qu'en bouillon pauvre. D'autre part le milieu n'interviendrait pas en neutralisant l'antibiotique.

La composition du milieu peut donc modifier les résultats du test *in vitro*. Il faudra alors rechercher un milieu de titrage présentant les conditions les plus rapprochées que possible du milieu vivant.

E. Willemin, F. Grumbach, F. Boyer ont fait une étude comparée de l'activité *in vitro* et *in vivo* de plusieurs antibiotiques: En général la correspondance entre l'activité *in vitro* et l'activité *in vivo* est plus marquée lorsque le milieu de titrage *in vitro* contient du sérum que lorsqu'il n'en contient pas.

De tous ces travaux, nous retiendrons le fait général de la synergie par association de plusieurs antibiotiques, et la rareté des accidents favorisés par cette union de médicaments.

De plus la combinaison de plusieurs chimiothérapies retarde l'apparition de formes résistantes. C'est pourquoi certains auteurs vont même jusqu'à préconiser systématiquement les associations lorsqu'il s'agit de thérapeutiques nouvelles. « On sait combien en clinique, l'association du PAS à la streptomycine a réduit le risque de streptomycinorésistance. De même il nous

semble qu'il faut prescrire dès maintenant tout traitement par le Rimifon seul... Après avoir tâlé la susceptibilité du sujet à l'INH pendant 8 jours, on y associera systématiquement streptomycine ou P A S... On luttera de cette manière aussi bien contre la résistance à l'INH que contre la résistance à la streptomycine ou au P A S ». (Rist).

Nous appuyant sur ces faits, nous étudierons les résultats obtenus par la combinaison 2 par 2, de cinq antibiotiques : la terramycine, la streptomycine, la chloromycétine, l'auréomycine et la pénicilline. Nous en tirerons ensuite les considérations relatives à chacun des onze germes testés. Nous consacrerons un chapitre à des essais d'addition de plasma de cheval au milieu de titrage, afin de rechercher un milieu offrant les conditions les plus rapprochées de celles de l'organisme vivant.

Matériel utilisé

1° — Milieu de culture liquide :

Il est constitué par de l'eau peptonée glucosée, dans les proportions suivantes :

Eau distillée	1 litre
Cl Na	5 gr.
Peptone	20 gr.
Glucose	30 gr.

Il faut ensuite ajuster le pH à 7,2 ou 7,4. Ajouter du rouge de phénol en quantité suffisante pour obtenir une coloration franche.

Stériliser enfin à l'autoclave à 110° pendant 20 minutes.

2. — Les antibiotiques

On dissout la capsule ou le flacon d'antibiotique en poudre dans l'eau salée physiologique stérile. Cette opération doit être réalisée aseptiquement près d'une flamme.

En principe, une capsule d'auréomycine, dechloromycétine ou de terramycine est dissoute dans 100 cc. d'eau salée. Chaque capsule contenant 250.000 γ d'antibiotique, nous obtenons une solution mère dont 1 cc renferme 2.500 γ .

Pour la pénicilline ou la streptomycine, on dilue la poudre, dans le flacon même qui la contient, dans 10 cc.

d'eau salée. On a alors des solutions mères titrant 100.000 γ par cc. pour la streptomycine, et 20.000 u par cc. pour la pénicilline.

3. — Les germes

On utilise une culture jeune, de 6 à 24 heures, en bouillon ordinaire, ou en eau peptonée.

Mode opératoire

On répartit aseptiquement le milieu glucosé peptoné dans une série de 10 tubes à hémolyse stériles à raison de 1 cc. de milieu par tube.

On porte stérilement 1 cc. de solution d'antibiotique dans le 1^{er} tube. Cette solution est la solution-mère diluée de façon à avoir le nombre d'unités d'antibiotique voulu, dans un cc. du milieu, c'est à dire :

125 γ par cc. pour la chloromycétine, l'auréomycine et la terramycine.

500 γ par cc. pour la streptomycine.

100 U par cc. pour la pénicilline.

A l'aide d'un rhéomètre, on prélève 1 cc. dans ce premier tube et on le porte dans le 2^{me} stérilement. Après mélange, on prélève 1 cc. de ce 2^e tube pour le verser dans le 3^e et ainsi de suite jusqu'au 10^e tube, où l'on jettera le cc. de surplus.

On obtient ainsi une gamme de dilution d'antibiotique augmentant en progression arithmétique. Chaque tube a une concentration d'antibiotique double à celle du tube suivant.

Si l'on veut associer deux antibiotiques, après la répartition de l'un d'eux suivant la méthode précédente, on ajoute une goutte (équivalente à 0,05 cc.) de la solution du deuxième antibiotique. Cette solution est la solution mère convenablement diluée de façon à avoir la concentration voulue dans 0,05 cc. On a donc une gamme de dilutions du 1^{er} antibiotique, associée à une dose constante du 2^e dans chaque tube.

On ajoute enfin 0,05 cm³ (1 goutte) de la culture jeune à tester dans chaque tube.

La lecture s'effectue 24 heures après un séjour à l'étuve.

Si le germe résiste à une concentration d'antibiotique, il fait virer le milieu au jaune; s'il est inhibé le milieu reste rouge.

On dit que le germe résiste à la concentration d'antibiotique maximum insuffisante, correspondant au 1^{er} tube où le milieu a viré. Ce germe est sensible à la plus faible concentration d'antibiotique où il a été inhibé, ce qui correspond au tube précédent la 1^{re} dilution où le milieu a viré, c'est à dire à une concentration d'antibiotique qui sera toujours le double de la concentration maximum insuffisante.

Tests des germes étudiés vis à vis des antibiotiques isolés

Staphylocoque 5586 (doré pathogène) il résiste à :

- 2 γ de terramycine
- 50 u de pénicilline
- 125 γ d'auréomycine
- 125 γ de chloromycétine

B. Cöli 3.151, il résiste à :

- 15 γ , 6 d'auréomycine
- 15 , 6 de chloromycétine
- 7 , 8 de terramycine
- 1 , 9 de streptomycine

Eberth 430, il résiste :

- à plus de 100 u de pénicilline
- » 50 γ de streptomycine
- à 2 γ de terramycine
- à 4 γ de chloromycétine
- à 4 γ d'auréomycine

Staphylocoque 784 il résiste :

- à 100 u de pénicilline
- à 125 γ de terramycine
- à 125 γ d'auréomycine
- à 17,8 de chloromycétine

Pyocyanique 697 (psoriasis pustuleux) il résiste à :

- 100 u de pénicilline
- 125 γ de chloromycétine
- 31,2 d'auréomycine
- 15,6 de terramycine

Staphylocoque doré pathogène (Coste-Roux) il résiste :

- à plus de 100 u de pénicilline
- » » 125 γ d'auréomycine
- » » 125 γ de terramycine
- » » 500 de streptomycine
- à 62,5 de chloromycétine

Staphylocoque 143 il résiste :

- à plus de 100 u de pénicilline
- » » 125 γ de terramycine
- à 62,5 d'auréomycine
- à 15,6 de chloromycétine

Staphylocoque 3505 il résiste :

- à plus de 100 u de pénicilline
- » » 50 γ de streptomycine
- » » 125 γ d'auréomycine
- » » 1250 γ de terramycine
- à 8 γ de chloromycétine

Streptocoque 3880 (Osler) il résiste :

- à 0,09 u de pénicilline
- à 0,48 γ d'auréomycine
- à 1,95 γ de chloromycétine
- à 3,91 γ de terramycine

Proteus 605 il résiste :

- à plus de 100 u de pénicilline
- » » 125 γ de chloromycétine
- » » 125 γ de terramycine
- à 15,6 d'auréomycine
- à 3 γ de streptomycine

Coli 29 résiste :

- à 3,9 γ de terramycine
- 15,6 d'auréomycine
- 1,6 de streptomycine
- 30 de chloromycétine
- à plus de 100 u de pénicilline

1. - Associations à la terramycine

Staphylocoque 5586 :

Par association de terramycine, à la dose de 2 γ , nous avons obtenu les synergies suivantes : le germe ne résiste plus qu'à :

7,8 d'auréomycine	(au lieu de 125)
0,24 de chloromycétine	(» »)
0,2 de pénicilline	(au lieu de 50)

Coli 3152 :

Ici, nous avons ajouté 4 γ de terramycine à 2 autres antibiotiques, et la résistance a été abaissée :

à 0,48 de chloromycétine	(au lieu de 15,6)
à 0,24 d'auréomycine	(» »)

Cependant, un essai d'association avec une dose plus forte de terramycine, normalement active sur ce colibacille, a fait apparaître des antagonismes :

Le germe résiste alors à :

7, γ 80 d'auréomycine +	12, γ 5 de terramycine
1,95 de chloromycétine +	» »
0,48 de streptomycine +	» »

La résistance à l'auréomycine, la chloromycétine et la streptomycine, a été abaissée, mais le colibacille a résisté à une concentration de terramycine à laquelle il est normalement sensible.

Eberth 430 :

Par addition de 2 γ de terramycine, nous obtenons une résistance :

à 1,56 de pénicilline (au lieu de 100)

à 0,48 d'auréomycine (» » 4)

à 50 de streptomycine

Il y a donc synergie entre la terramycine et la pénicilline ou l'auréomycine. Mais l'association de terramycine à la streptomycine n'abaisse pas la résistance à cette dernière.

Staphylocoque 784 :

Les associations de 4 γ de terramycine se sont montrées inefficaces. Le germe résiste toujours à 125 γ d'auréomycine, ou à 100 u de pénicilline associés à 4 γ de terramycine.

Pyocyanique 697 :

L'association de 4 γ de terramycine aux autres antibiotiques a donné une résistance :

à 100 U de pénicilline

à 31, γ 25 d'auréomycine

à 62,5 de chloromycétine (au lieu de 125)

Seule l'association de terramycine à la chloromycétine fait baisser la résistance à cet antibiotique.

Staphylocoque doré pathogène (Coste-Roux):

L'addition de 4 γ de terramycine n'a pu atténuer la résistance de ce germe à aucun antibiotique :

Il résiste toujours à	{	100 u de pénicilline
4 γ de terramycine +		500 γ de streptomycine
		125 d'auréomycine

Staphylocoque 143 :

Par addition de 4 γ de terramycine, à l'auréomycine il n'y a pas de synergie: le germe résiste toujours à 62,5 d'auréomycine.

Mais avec la pénicilline, l'association de 4 γ de terramycine nous donne une certaine synergie: le staphylocoque ne résiste plus qu'à 25 u de pénicilline (au lieu de 100).

Par ailleurs, si au lieu de 4 γ de terramycine, nous ajoutons une grande concentration de cet antibiotique (60 γ) à l'auréomycine, nous avons un antagonisme.

Le germe résiste à plus de 125 γ d'auréomycine.

Bactérium coli 29 :

L'association de 2 γ de terramycine nous a donné une résistance :

à 1 γ , 95 d'auréomycine (au lieu de 15,6)

à 25 u de pénicilline (au lieu de 100)

à 15,6 de chloromycétine (au lieu de 30)

Dans tous les cas, nous obtenons un abaissement de la résistance.

Par contre l'addition d'une dose plus forte de terramycine (12,5 γ) nous montre des antagonismes : Le bactérium coli résiste alors :

à 0,48 d'auréomycine	+	12,5 γ de terramycine
à » de chloromycétine	+	» »
à » de streptomycine	+	» »

Il résiste donc à 12,5 γ de terramycine (dose à laquelle il est normalement sensible) quand on l'ajoute à de faibles quantités d'auréomycine de chloromycétine ou de streptomycine.

Cet antagonisme ne se retrouve pas avec la pénicilline : quand on ajoute 12,5 γ de terramycine aux dilutions de pénicilline, le germe est inhibé dans tous les tubes.

Staphylocoque 3880 :

Nous avons ajouté 2 γ de terramycine à 2 autres antibiotiques :

Avec la pénicilline : il a résisté à 0 u, 39 (au lieu 0,09)

Avec l'auréomycine : il s'est montré sensible à 0,24 (alors qu'il résistait à 0 γ , 48)

Il y a donc une synergie entre l'auréomycine et la terramycine, mais c'est **un antagonisme** que nous obtenons entre la pénicilline et la terramycine.

Cette synergie et cet antagonisme se retrouvent d'ailleurs par addition à la terramycine, cette fois d'une forte concentration d'auréomycine (12 γ) et de pénicilline (10 u). Dans ces conditions le germe est inhibé partout

par addition de 12 γ d'auréomycine à la terramycine, il est sensible à 0,06 de terramycine + 12 γ d'auréomycine. Mais il résiste à 10 u de pénicilline + 0,97 de terramycine. L'addition d'une faible quantité de terramycine, lui permet de résister à 10 u de pénicilline alors que normalement il est inhibé par 0,09 de pénicilline seule.

Conclusion :

L'addition de 2 ou de 4 γ de terramycine à d'autres antibiotiques a eu pour résultat *d'abaisser notablement la résistance* des germes vis-à-vis de ces antibiotiques. C'est le cas du Staphylocoque 5586, du B. coli 3152, de l'Eberth 440, du B. coli 29.

Parfois l'association de ces mêmes doses de terramycine, *s'est montrée inopérante* : Pour l'Eberth 430 avec la streptomycine ; pour le Staphylocoque 143, avec l'auréomycine.

Pour des *germes très résistants*, tels que le staphylocoque 784, le pyocyanique 697, et staphylocoque Coste-Roux, l'addition de terramycine n'a nullement modifié la résistance très forte de ces germes à tous les antibiotiques. Exception faite cependant de l'association terramycine + chloromycétine pour le Pyocyanique.

Dans des conditions particulières, en ajoutant de fortes doses de terramycine, inemployables en thérapeutique, on peut faire apparaître une résistance pour les fortes dilutions ; le germe résiste alors à une concentration de terramycine à laquelle il est normalement sensible. Il faut admettre qu'il existe un antagonisme entre les fortes dilutions des autres antibiotiques et les fortes doses de terramycine ajoutées, ce qui paraît paradoxal :

Enfin, fait important, nous avons décelé **un antagonisme** net entre la terramycine et la pénicilline, même aux doses faibles employées en thérapeutique, avec le Streptocoque 3880.

Parmi les associations qui se sont révélées en général *les moins efficaces*, notons l'union de la terramycine à l'auréomycine. Par exemple pour le Pyocyanique 697, il n'y a pas de synergie terramycine + auréomycine; bien que ces deux antibiotiques soient isolément les plus actifs sur les germes en cause, alors qu'il y a une certaine synergie de la terramycine associée à la chloromycétine. De même pour le Staphylocoque 143, terramycine + auréomycine ne donnent lieu à aucun abaissement de la résistance du germe.

2. - Associations à la pénicilline

Staphylocoque 5586

L'addition de 3 u, 3 de pénicilline à 2 autres antibiotiques est active. On obtient :

une résistance à 1,95 de chloromycétine (au lieu de 125).

une sensibilité à 0,24 d'auréomycine (au lieu d'une résistance à 125).

Ainsi, par combinaison avec la pénicilline nous obtenons une très forte potentialisation de la chloromycétine, et surtout de l'auréomycine, bien que ces 2 antibiotiques soient peu actifs isolément.

Staphylocoque 3505

Avec 5 u. de pénicilline associées aux 3 autres antibiotiques nous obtenons une résistance

- à 125 γ d'auréomycine
- à 1250 de terramycine
- à 50 de streptomycine.

Ainsi ces associations n'abaissent pas la résistance du germe qui reste toujours insensible à de fortes concentrations d'antibiotiques.

D'autres associations à la pénicilline sont étudiées dans le chapitre précédent et dans les chapitres suivants. Si nous nous reportons également à ces résultats, nous pouvons en tirer les considérations suivantes.

Conclusion. — L'addition de pénicilline peut donner lieu à d'importantes synergies. Nous l'avons constaté pour le Staphylocoque 5586 où les résistances à la chloromycétine et à l'auréomycine se sont effondrées de plus 125 γ à moins de 2 γ .

Avec la terramycine, la synergie est souvent manifeste. L'addition de terramycine à la pénicilline abaisse la résistance à ce dernier antibiotique dans de très grandes proportions : pour le Staphylocoque 5586, elle s'effondre de plus de 50 u à moins de 0,2 u ; pour l'Eberth 430, de plus de 100 u à 1,56 ; pour le Staphylocoque 143 de 100 u à 25 u ; pour le Coli 29 de plus de 100 u à moins de 0,19. Dans ce dernier cas, c'est proportionnellement la synergie la plus forte, alors que la pénicilline est l'antibiotique le moins actif.

Cependant avec la terramycine, la pénicilline a donné lieu à un antagonisme pour le Streptocoque 3880 qui était très sensible à la pénicilline seule.

Avec la chloromycétine, l'union à la pénicilline a été non moins souvent efficiente :

Pour l'Eberth 430, résistant à plus de 100 u de pénicilline, l'addition de chloromycétine a diminué la résistance à 0,78 de pénicilline.

Pour le staphylocoque 143, la résistance à la pénicilline est passée de plus de 100 u à 0,39.

Pour le Staphylocoque 3505, de toutes les associations, seule celle avec la chloromycétine a donné un résultat. La résistance à la pénicilline s'est abaissée de plus de 100 u à 12,5.

Pour le Streptocoque 3880 : de 0 u, 09 à 0,045 de pénicilline.

Mais dans ce cas, avec une forte dose de chloromycétine surajoutée (12,5), nous obtenons un antagonisme. Ce phénomène n'est pas retrouvé avec une forte dose d'auréomycine.

Les associations de la pénicilline avec l'auréomycine ou la streptomycine ont été en général inefficaces. Pour le Proteus 605 l'addition d'auréomycine ou de streptomycine aux autres antibiotiques a donné lieu à des synergies, sauf dans les associations avec la pénicilline.

Des germes très résistants n'ont pas été influencés par aucune association à la pénicilline, aussi bien de terramycine, que de chloromycétine ou d'auréomycine. Ce

sont les Staphylocoques Coste-Roux et 784 et le pyocyanique 697.

En résumé : la pénicilline a donné d'heureux résultats par association avec la terramycine et la chloromycétine, peu ou pas de synergies avec l'auréomycine ou la streptomycine.

3. - Associations à la chloromycétine

Staphylocoque 5586 :

Par association de 4 γ de chloromycétine, la résistance de ce Staphylocoque à l'auréomycine tombe de plus 125 γ à 0 γ , 48. Nous obtenons donc là une très importante synergie, d'autant plus que la résistance du germe était également très élevée pour la chloromycétine (plus de 125 γ).

Bactérium coli 3152 :

L'addition de 4 γ de chloromycétine à l'auréomycine se montre très active, puisque la résistance à ce dernier antibiotique passe de 15 γ , 63 d'auréomycine à 2 γ , 9.

Eberth 430 :

Nous avons ajouté 2 γ de chloromycétine aux 4 autres antibiotiques, et nous avons obtenu une résistance du bacille à :

2 γ chloromycétine	+	0,48 de terramycine	(au lieu de 2 γ)
»	»	+	0,78 de pénicilline (» » 100 u)
»	»	+	0,24 d'auréomycine (» » 4)
»	»	+	plus de 50 γ de streptomycine

Il y a donc une puissante synergie entre la chloromycétine et la terramycine, la pénicilline et l'auréomycine. L'union la plus intéressante est celle avec l'auréomycine, bien que la terramycine soit isolément, plus active. Mais l'abaissement de la résistance est relativement bien plus évident dans l'adjonction de la chloromycétine à la pénicilline, puisqu'elle s'effondre de plus de 100 u à 0,78.

Remarquons enfin, qu'il n'y a pas de synergie avec la streptomycine.

Staphylocoque 784

Pour ce germe hautement résistant, l'addition de 4 γ de chloromycétine à trois autres antibiotiques a révélé une résistance : à 100 u de pénicilline

à 125 γ de terramycine

à 62,5 d'auréomycine

Ainsi, seule l'association chloromycétine + auréomycine a montré une certaine efficacité, puisque la résistance à l'auréomycine est passée de plus de 125 γ à 62,5. En fait cette dose est encore bien trop élevée pour être utilisée en clinique

Quant aux 2 autres antibiotiques, ils sont toujours restés aussi peu actifs.

Staphylocoque doré pathogène (Coste-Roux)

Nous avons encore à faire à un staphylocoque extrêmement rebelle. L'association de 4 γ de chloromy-

cétine s'est montrée absolument inefficace, le germe résistant toujours :

à 125 γ de terramycine	+	4 γ de chloromycétine
à 100 u de pénicilline	+	» »
à 500 γ de streptomycine	+	» »
à 125 γ d'auréomycine	+	» »

Cependant, en ajoutant de très fortes concentrations de chloromycétine (62 γ) nous obtenons un certain abaissement de la résistance.

Il ne résiste plus qu'à	}	7,81 d'auréomycine
62 γ de chloromycétine +		15,6 de terramycine
		25 u de pénicilline

Ce sont des concentrations extrathérapeutiques. Mais l'union la plus efficace est encore celle avec l'auréomycine.

Staphylocoque 143 :

Ce germe est également très résistant à tous les antibiotiques. Mais ici, l'addition de 4 γ de chloromycétine nous a donné d'excellents résultats :

Le Staphylocoque ne résiste plus alors qu'à :

0 γ , 48 de terramycine (au lieu de 125)

0 , 48 d'auréomycine (au lieu de 62,5)

0 u, 39 de pénicilline (au lieu de 100)

Contrairement à ce que nous avons constaté jusqu'ici l'abaissement de la résistance, par association de chloromycétine, a été relativement moins efficace pour l'auréomycine, que pour la terramycine ou la pénicilline. Ces 2 derniers antibiotiques étant, en effet, pratiquement inactifs lorsqu'ils sont utilisés seuls.

Staphylocoque 3505 :

Pour ce germe également très résistant, l'addition de 4 γ de chloromycétine, a donné un abaissement de la résistance à :

1 γ , 95 d'auréomycine	(au lieu de 125)
12 u, 5 de pénicilline	(" " 100)
0, 48 de terramycine	(" " 1250)
15 , 6 de streptomycine	(" plus de 50)

Ici encore, c'est l'union terramycine + chloromycétine qui a donné les résultats les plus satisfaisants, bien que ce germe soit résistant à d'énormes concentrations de terramycine seule.

Les associations à la pénicilline, et surtout à la streptomycine, de chloromycétine se sont montrées les moins actives.

Streptocoque 3880 :

Il s'agit cette fois d'un germe assez sensible in vitro. L'association de 1 γ de chloromycétine a montré une résistance à :

0 γ , 48 d'auréomycine
1 , 95 de terramycine (au lieu de 3,91)
une sensibilité à 0,045 de pénicilline (au lieu de 0,09)

Seule l'union auréomycine + chloromycétine n'a pas donné de résultats, le Streptocoque résistant à 0 γ , 48 d'auréomycine seule également.

L'association la plus active est réalisée avec l'antibiotique qui isolément, est le plus actif, la pénicilline.

Cependant par addition d'une forte concentration de chloromycétine (12,5) dose à laquelle le germe est normalement sensible, à la pénicilline, nous avons constaté une résistance dans les fortes dilutions de pénicilline :

le germe résiste à 12 γ , 5 de chloromycétine + 0,04 de pénicilline.

Cet antagonisme, nous le verrons, ne se retrouve pas par addition de 12 γ , 5 d'auréomycine à la pénicilline : le Streptocoque est bel et bien inhibé partout.

Conclusion

L'association de la chloromycétine aux autres antibiotiques nous a montré dans la plus part des cas, de remarquables synergies, même pour des germes hautement résistants, tels que les Staphylocoques 143 et 3505.

L'union qui s'est révélée en général la plus efficace est celle de la *chloromycétine* et de l'*auréomycine*. Leur synergie a été très efficace pour le Staphylocoque 5586, le B. coli 3152, les Staphylocoques 784 et Coste-Roux, enfin pour l'Eberth 430. Ce dernier cas doit retenir notre attention car il confirme l'opinion de Vaisman : « L'utilisation de l'auréomycine renforçant l'action de la chloromycétine paraît indiquée dans les fièvres typhoïdes et parathyphoïdes humaines. »

Cependant nous devons reconnaître que pour le Streptocoque 3880, l'association chloromycétine auréomycine s'est montrée inopérante.

Pour d'autres germes, l'addition de chloromycétine à la *terramycine* s'est révélée la plus active. Tel est le cas des Staphylocoques 143 et 3505.

Des germes, très rebelles aux antibiotiques isolés ont conservé leur résistance, malgré l'addition de chloromycétine. Ce sont les mêmes qui n'ont pas été influencés par l'association de terramycine : les Staphylocoques 784 et Coste-Roux.

Les associations de chloromycétine nous ont donné souvent les meilleurs résultats, aussi bien avec l'auréomycine qu'avec la terramycine, comme nous le verrons au chapitre suivant pour le Pyocyanique 697.

Aux doses utilisables en thérapeutique, nous n'avons pas trouvé d'antagonismes. Mais à forte concentration de chloromycétine surajoutée (12 γ , 5) nous avons obtenu un antagonisme avec la pénicilline dans le test du Streptocoque 3880.

4. - Associations à l'auréomycine

Staphylocoque 5586

L'association de 4 γ de chloromycétine à l'auréomycine, s'est montrée nous l'avons vu, très efficace. Inversement l'addition de 4 γ d'auréomycine à la chloromycétine a abaissé la résistance à cet antibiotique de plus de 125 γ à 0 γ , 97.

Bactérium Coli 3152

Comme dans le germe précédent, l'addition d'auréomycine (4 γ) à la chloromycétine s'est révélée aussi active que l'union de 4 γ de chloromycétine à l'auréomycine.

La résistance à la chloromycétine a été abaissée de 15 γ , 6 à 1,95.

Staphylocoque 784

L'association d'auréomycine s'est montrée inefficace dans tous les cas essayés :

La résistance :

à la terramycine est toujours de plus de 125 γ
à la pénicilline » » de plus de 100 u

Pyocyanique 697 :

Ce germe très résistant est peu influencé par l'addition de 4 γ d'auréomycine aux autres antibiotiques.

Il résiste à :

62 γ , 5 de chloromycétine (au lieu de plus 125 γ)
plus de 100 u de pénicilline
15 γ , 6 de terramycine

Comme dans les associations à la terramycine, nous voyons que l'union des 2 antibiotiques les plus actifs isolément est inefficace. Pourtant, comme dans le cas de la terramycine encore, nous obtenons une synergie par association de l'auréomycine à la chloromycétine.

Constatons en passant que la chloromycétine se montre très active en association avec de nombreux autres antibiotiques.

Staphylocoque Coste-Roux

Ce Coccus demeure rebelle à toute association d'auréomycine (4 γ) =

Il résiste toujours à 100 u de pénicilline
500 γ de streptomycine
125 γ de terramycine

Streptocoque 3880 :

Dans ce cas les fortes associations d'auréomycine (12 γ , 5) ne donnent pas d'antagonisme, comme nous l'avons déjà vu dans les chapitres traitant des associations à la terramycine, et à la chloromycétine.

Le germe est bel et bien inhibé dans toutes les dilutions par association de 12,5 d'auréomycine à la pénicilline, et à la terramycine.

C'est un fait remarquable, car dans ces fortes concentrations surajoutées, nous avons toujours trouvé des antagonismes.

Proteus 605 :

L'addition de 4 γ d'auréomycine donne une résistance :

à plus de 100 u de pénicilline
à 3 γ 90 de chloromycétine (au lieu de 125)
à 31,20 de terramycine (" " 125)

Seule l'association à la pénicilline s'est montrée inactive. Le Proteus est toujours résistant à cet antibiotique.

Mais il y a une notable synergie avec les deux autres et notamment avec la chloromycétine.

Bactérium coli 29 :

La combinaison de 2 γ d'auréomycine à la pénicilline et à la chloromycétine a été efficace :

Le Bactérium coli ne résiste plus qu'à :

3,91 de chloromycétine (au lieu de 30)
12, 5 de pénicilline (au lieu de 100).

Conclusion :

L'association optimum d'auréomycine est réalisée avec la chloromycétine. Dans tous les cas étudiés, cette union s'est révélée très efficace. Nous retrouvons ici la conclusion que nous avons tirée dans le chapitre des associations à la chloromycétine. La synergie auréomycine + chloromycétine a été éclatante pour le Staphylocoque 5586, le B. coli 3152, le Pyocyanique 697, et le Proteus 605.

L'association d'auréomycine à la terramycine est peu active, constatation que nous avons déjà faite dans les associations à la terramycine. Pour le Pyocyanique 697, l'addition d'auréomycine à la terramycine (qui sont les 2 antibiotiques les plus actifs isolément) ne fait pas varier la résistance du germe.

Remarquons toutefois que pour le Proteus 605, la résistance à la terramycine est notablement abaissée par l'auréomycine, mais cet abaissement est relativement bien plus faible que dans l'association auréomycine + chloromycétine.

L'association *d'auréomycine à la pénicilline* sans être très active, est toutefois assez efficace. C'est le cas du Coli 29 où l'abaissement de la résistance à la pénicilline est à peu près égal à celui de la résistance à la chloromycétine.

Bien plus pour le Staphylocoque 5586, nous avons vu que l'association de pénicilline à l'auréomycine est plus efficace que l'association à la chloromycétine.

Les trois germes, très résistants à toute thérapeutique, ont été encore rebelles aux associations d'auréomycine : ce sont les Staphylocoques 784, Coste-Roux et le Pyocyanique 697. Pour ce dernier la seule synergie observée avec la chloromycétine, est encore trop en dehors des doses thérapeutiques.

5. - Associations à la streptomycine

Coli 3152

La streptomycine associée à la dose de 1 γ aux autres antibiotiques a révélé une résistance à

15 γ , 6 d'auréomycine

1, 95 de terramycine (au lieu de 7,8)

7,8 de chloromycétine (au lieu de 15,6)

L'union de streptomycine à la terramycine ou à la chloromycétine est donc active. Avec l'auréomycine, il n'y a pas d'abaissement de la résistance à cet antibiotique, bien que, isolément, il ait une action égale à celle de la chloromycétine.

Proteus 605

La streptomycine est, employée seule, l'antibiotique le plus actif sur ce germe. Par addition de 1 γ de ce médicament, nous obtenons une résistance à :

plus de 100 u de pénicilline

à 7,8 d'auréomycine (au lieu de 15,6)

15,6 de chloromycétine (au lieu de plus de 125)

31,2 de terramycine (au lieu de plus de 125)

L'association à la pénicilline est inefficace. Le *Proteus* résiste toujours à de grandes concentrations de cet antibiotique. L'union la plus intéressante est celle de la streptomycine à l'auréomycine, c'est à dire celle des 2 chimiothérapies les plus actives isolément.

Cependant les additions de streptomycine à la terramycine et à la chloromycétine sont relativement plus synergiques, ces 2 antibiotiques étant peu actifs isolément.

Coli 29

L'adjonction de streptomycine est ici très intéressante. Elle nous a montré en effet l'existence d'antagonismes dans les doses thérapeutiques. Dans l'addition de 5 γ de streptomycine, dose à laquelle ce germe est normalement sensible, nous avons obtenu une résistance avec

3 γ , 90 de chloromycétine

6,25 u de pénicilline

Après addition de 0.5 γ de streptomycine, le *Coli* résiste à

7,81 de terramycine (au lieu de 3,95)

7,81 d'auréomycine (au lieu de 15,6)

Ainsi, seule l'association de streptomycine à l'auréomycine a donné une certaine synergie. Mais dans toutes les autres éventualités, il y a eu **antagonisme** soit que le germe ait résisté à l'addition, à la chloromycétine et à la pénicilline, d'une dose de streptomycine à laquelle il est normalement sensible, soit que l'adjonction d'une faible dose de streptomycine ait augmenté la résistance à la terramycine.

Conclusion

Comme pour les autres antibiotiques, la streptomycine offre des synergies notables par association aux autres antibiotiques. C'est ce que nous avons constaté pour le Coli 3152 et le Proteus 605.

L'association à l'auréomycine donne des résultats inconstants. C'est ainsi que pour le Coli 3152, seule cette union a été inactive, toutes les autres ayant montré une synergie. Au contraire, pour le Coli 29, seule l'association à l'auréomycine a donné lieu à une synergie d'action.

L'addition de streptomycine à la pénicilline a été la seule à n'avoir pas d'action dans le cas du Proteus 605. Pour le Coli 29, elle a fait apparaître un antagonisme. Ainsi dans tous les cas étudiés, cette association s'est révélée peu souhaitable.

Par ailleurs, dans la plupart des cas, *toutes les associations à la streptomycine ont été peu favorables* :

Pour le Proteus 605, l'association auréomycine + chloromycétine a été plus efficace que celle de la streptomycine à l'auréomycine bien que ces 2 derniers soient les antibiotiques les plus actifs, isolément.

Pour l'Eberth 430, nous avons vu que les associations de chloromycétine et de terramycine aux divers autres antibiotiques étaient actives, sauf avec la streptomycine. Pourtant ces unions étaient actives avec la pénicilline qui, isolément, était peu efficace.

Pour le streptocoque 3505, les associations de chloromycétine ont été, nous l'avons vu, très actives, sauf avec la streptomycine.

Enfin les résultats les plus importants et qui viennent confirmer notre opinion déjà esquissée, ont été obtenus pour le Coli 29. Nous avons eu dans ce cas, **trois antagonismes** à des doses applicables en thérapeutique.

On peut donc en conclure : *la streptomycine est peu efficace dans les associations* avec les autres antibiotiques ; bien plus, elle a même parfois un effet antagoniste qui pourrait se montrer néfaste en thérapeutique.

6. - Association du plasma de cheval aux antibiotiques

Staphylocoque 5586

Les grandes synergies dans les associations entre antibiotiques, se retrouvent ici dans l'addition de plasma aux antibiotiques.

Nous avons ajouté 0,05 cc. de plasma à chaque dilution d'antibiotique et la résistance du germe est passée :

de 2 γ de terramycine à 0,48

de 125 γ d'auréomycine à 0,48

de plus de 50 u de pénicilline à 12,5

de 125 γ de chloromycétine à 3,9

Tous les antibiotiques ont été potentialisés, mais c'est avec l'auréomycine que le résultat est le plus éclatant.

Coli 3152

Par adjonction de 0, cc 05 de plasma à chacun des antibiotiques, nous avons obtenu une résistance à :

- 4 γ d'auréomycine (au lieu de 15,6)
- 1,95 de terramycine (au lieu de 7,8)
- 4 γ de chloromycétine (au lieu de 15,6)
- 31 γ de streptomycine (au lieu de 1, 95)

Ainsi le plasma qui augmente la sensibilité du germe à l'auréomycine, la terramycine et la chloromycétine, augmente notablement sa résistance à la streptomycine. Les abaisséments de résistance de l'auréomycine et à la chloromycétine sont exactement superposables.

Staphylocoque Coste-Roux

Ce germe est excessivement résistant aux antibiotiques isolés et à leurs associations. De même l'union de plasma à ces chimiothérapies n'influe nullement sa résistance.

Elle persiste à plus de 100 u de pénicilline

» » 125 γ de terramycine

» » 125 γ d'auréomycine

» » 500 de streptomycine

à 62,5 de chloromycétine

associés à 0,05 cc de plasma

Staphylocoque 143 :

Quoique très résistant aux antibiotiques seuls, il est très sensible aux associations. De même sa résistance est fortement diminuée par l'adjonction de 0,1 cc de plasma. Dans ces conditions, il est inhibé aux plus grandes dilutions d'antibiotiques étudiées c'est à dire qu'il est sensible.

à 0,19 u de pénicilline	(au lieu d'une résistance à 100 u)
à 0,24 γ d'auréomycine	(» » 62,5 γ)
à 0,24 de terramycine	(» » 125 γ)
à 0,24 de chloromycétine	(» » 50 γ)

Staphylocoque 3505 :

Les mêmes constatations peuvent être faites pour ce germe. Par addition de 0,1 cc de plasma, il devient également sensible aux plus fortes dilutions d'antibiotiques étudiées c'est-à-dire :

à 0,24 d'auréomycine	(au lieu d'une résistance à 125)
à 0,24 de terramycine	(» » 1250)
à 0,24 de chloromycétine	(» » 8)
à 0,19 de pénicilline	(» » 100 u)
à 0,1 de streptomycine	(» » 50 γ)

Coli 29 :

L'addition de plasma fait preuve pour ce germe d'originalité. On obtient un antagonisme, des synergies, et des inefficacités.

Par addition de 0,05 cc. de plasma la résistance de ce Coli est de:

31 γ , 25 de streptomycine	(au lieu de	1,5)
15 , 6 d'auréomycine	(»	15,6)
3 , 95 de terramycine	(»	3,95)
3 , 90 de chloromycétine	(»	30 γ)
50 u de pénicilline	(»	100 u)

Il y a donc un antagonisme entre le plasma et la streptomycine.

Le plasma ne modifie pas la résistance à la terramycine ni à l'auréomycine.

Il y a synergie entre le plasma et la chloromycétine ou la pénicilline.

Conclusion

Il existe un parallélisme entre les associations d'antibiotiques entre eux et l'association de plasma aux antibiotiques.

Lorsque la résistance aux antibiotiques est fortement diminuée par addition de plasma, le germe est également sensible à l'addition d'au moins un des antibiotiques à d'autres antibiotiques : Tel est le cas du Staphylocoque 5586, du coli 3152, des staphylocoques 143 et 3505. La résistance aux antibiotiques seuls n'influe nullement; même dans le cas de germes très résistants, si l'association des chimiothérapies est active, l'addition de plasma aux antibiotiques est également active.

Par contre les germes irréductibles par association d'antibiotiques, restent insensibles à la combinaison de plasma. Nous en avons un exemple dans le Staphylocoque Coste-Roux

D'une façon générale le *plasma diminue la résistance* aux antibiotiques, il y a synergie,

C'est seulement pour le Coli 29 que l'union du plasma à l'auréomycine et à la terramycine a été inactive.

Il y a cependant *un antagonisme constant entre le plasma et la streptomycine* comme nous l'avons vu dans les B. colis étudiés.

Ce fait est à rapprocher du peu d'efficacité que présente la streptomycine en association avec d'autres antibiotiques.

Considérations relatives à chaque germe

1. — Staphylocoque 5586 (doré pathogène)

Ce germe a été testé à la terramycine, à la pénicilline, à l'auréomycine et à la chloromycétine.

Les associations de ces 4 antibiotiques ont toutes été efficaces. Pourtant seule la terramycine était active isolément. Or, nous avons obtenu de fortes synergies non seulement par union à la terramycine, mais aussi à la pénicilline et à la chloromycétine.

L'action la plus probante a été obtenue par association de 2 γ de terramycine à la pénicilline qui ont fait baisser la résistance à cette dernière de plus de 50 u à 0, 2.

Une excellente synergie a été donnée aussi par 3,3 u de pénicilline associées à l'auréomycine dont la résistance est passée de 125 γ à 0, 24.

Signalons enfin une synergie également notable entre 5 γ de chloromycétine et l'auréomycine pour laquelle la résistance s'est abaissée dans ce cas à 0, 48 γ .

Par ces associations, nous obtenons ainsi des doses applicables en thérapeutique, la combinaison de choix étant celle de la terramycine à la pénicilline, ou celle de la pénicilline à l'auréomycine.

2. — Bactérium coli 3.152

C'est la streptomycine qui est la plus active, parmi les antibiotiques employés seuls. Associée aux autres, elle entraîne des synergies dont la plus notable est observée avec la terramycine. La résistance à cette dernière est abaissée de 7, γ 8 à 1,95.

Les résultats obtenus par association de la terramycine à l'auréomycine et à la chloromycétine sont encore plus nets, bien que la terramycine seule soit moins active que la streptomycine seule.

La résistance à la chloromycétine passe alors de 15, γ 6 à 0,48 et celle à l'auréomycine de 15,6 à 0,23.

L'association de 4 γ d'auréomycine à la chloromycétine, quoique moins active que l'association avec la terramycine, est encore plus efficiente que l'union avec la streptomycine. Le germe ne résiste plus alors qu'à 1, 95 de chloromycétine.

Ainsi bien que la streptomycine soit l'antibiotique le plus actif sur ce coli, c'est à la terramycine qu'il faut s'adresser pour avoir la synergie la plus forte. La combinaison de choix est ici celle de la terramycine à l'auréomycine.

3. — Eberth 430

La terramycine, le plus actif des antibiotiques sur ce germe, donne par association d'importantes synergies. La plus intéressante est dans la potentialisation de l'auréomycine par la terramycine : 2 γ de terramycine entraînent un abaissement de la résistance de 4 γ à

0,48 d'auréomycine. Il est à noter cependant que la synergie réalisée avec la pénicilline par 2 γ de terramycine est relativement plus importante puisque la résistance à la pénicilline s'effondre de plus de 100 u à 1,56.

La chloromycétine, moins active que la terramycine, donne cependant des diminutions de résistance plus marquées : à 0, γ 24 d'auréomycine et à 0,78 u de pénicilline.

Donc dans les 2 cas, les associations sont actives même avec la pénicilline qui, seule, est peu efficace.

Dans les 2 cas également, les associations à la streptomycine sont inopérantes, le germe résistant toujours à plus de 50 γ de streptomycine.

C'est donc l'addition de chloromycétine et d'auréomycine qui donne les meilleurs résultats ; c'est l'indication de choix, *bien que la terramycine soit isolément la plus active.*

4. — Staphylocoque 784

Nous sommes ici en présence d'un germe éminemment résistant. Le seul antibiotique qui soit actif contre lui est la chloromycétine ; encore résiste-t-il à 13,3 γ .

Seule, parmi toutes les unions essayées, celle de la chloromycétine à l'auréomycine, a réussi à diminuer la résistance, de 125 γ à 62,2 d'auréomycine.

Toutes les autres combinaisons se sont avérées inefficaces, aucune n'a fait varier la résistance très haute de ce germe.

5. — Pyocyanique 697

Comme tous les germes de son espèce, il est très résistant. La terramycine est la plus active sur lui. Mais son addition à d'autres antibiotiques ne fait pas diminuer cette résistance, sauf celle à la chloromycétine qui passe de plus de 125 γ à 62,5.

Des résultats analogues sont observés par addition de 4 γ d'auréomycine. Pas de diminution de résistance à la pénicilline ou à la terramycine, mais abaissement de la résistance à 62,5 de chloromycétine.

L'association des 2 antibiotiques les plus actifs s'est montrée inefficace : par addition de 4 γ de terramycine à l'auréomycine, le germe résiste toujours à 31,5 d'auréomycine. Par combinaison de 4 γ d'auréomycine à la terramycine, le pyocyanique conserve encore sa résistance à 15,6 de terramycine.

L'union des 2 antibiotiques, la plus active, est celle de l'auréomycine à la chloromycétine. Mais elle reste encore extrathérapeutique, la résistance à la chloromycétine étant de 62,5 γ .

6. — Staphylocoque doré pathogène Coste-Roux

C'est un des microbes les plus résistants que nous ayons étudiés. Aucun antibiotique n'est actif sur lui aux doses maxima étudiées sauf la chloromycétine qui l'inhibe à 125 γ .

L'association de 4 γ de chloromycétine à la pénicilline à l'auréomycine, à la terramycine, ou à la strepto-

mycine, ne donne lieu à aucune synergie. Le germe pousse dans toutes les dilutions étudiées.

L'addition de 4 γ d'auréomycine ou de 4 γ de terramycine n'a pas donné un meilleur résultat. La résistance du germe n'a pas varié.

Cependant l'association de fortes doses de chloromycétine (62 γ) aux autres antibiotiques a réussi à diminuer la résistance du staphylocoque.

à 7,8 d'auréomycine (au lieu de plus de 125)

à 15,6 de terramycine (" ")

à 25 u de pénicilline (" " 100)

La combinaison la plus efficace est bien réalisée par la chloromycétine + l'auréomycine, mais encore avec des doses d'antibiotiques inutilisables en thérapeutique.

Rappelons que l'addition de 0,05 cc. de plasma aux divers antibiotiques a été *également impuissante* à abaisser la résistance de ce germe.

7. — Staphylocoque 143

Ce germe est moins résistant que le précédent, c'est encore la chloromycétine qui est la plus efficace, mais elle ne l'inhibe qu'à la dose de 31 γ .

L'addition de 4 γ de chloromycétine aux autres antibiotiques s'est tout de même révélée très active. La résistance du staphylocoque s'est abaissée dans toutes les combinaisons essayées; c'est ainsi qu'elle est passée.

de 100 u de pénicilline à 0,39

de 125 γ de terramycine à 0,40

de 62,5 d'auréomycine à 0,48

Des tentatives d'association de 4 γ de terramycine ont montré une synergie avec la pénicilline, une inefficacité avec l'auréomycine. Bien plus par addition de fortes doses de terramycine (60 γ) à l'auréomycine, nous obtenons un antagonisme. Le Staphylocoque devient résistant à 125 γ d'auréomycine, au lieu de 62,5.

Ce germe est donc un *exemple frappant de l'activité des associations d'antibiotiques* et de leur possibilité d'application en thérapeutique. Vis-à-vis des antibiotiques seuls, il résiste à des doses inemployables en clinique ; mais par association de chloromycétine, nous obtenons une potentialisation de tous les autres antibiotiques.

Nous avons vu que ce germe était également très sensible à l'addition de 0,1 cc. de plasma aux antibiotiques.

8. — Staphylocoque 3505 (prélèvement pharyngé)

Son cas est exactement superposable au précédent. Staphylocoque éminemment résistant aux antibiotiques, il n'est sensible qu'à la chloromycétine à la dose de 16 γ .

Par addition de 4 γ de chloromycétine aux autres antibiotiques, on obtient une chute de la résistance, plus particulièrement avec l'auréomycine et la terramycine pour lesquels la résistance est passée de 125 γ d'auréomycine à 1,95, et de 1250 γ de terramycine à 0,48.

Les associations réalisées avec 5 u de pénicilline ont été inefficaces.

Ce Staphylocoque résistant aux divers antibiotiques seuls a été au contraire sensible aux associations avec

la chloromycétine, l'union de choix étant ici celle de la terramycine à la chloromycétine.

Parallèlement, la résistance aux antibiotiques s'est effondrée par addition de 0,1 cc. de plasma. Le germe est devenu sensible aux plus faibles concentrations de tous les antibiotiques étudiés.

9. — Streptocoque 3880 (maladie d'Osler)

Contrairement aux précédents, ce microbe est très sensible in vitro, aux antibiotiques. Le moins actif est la terramycine, à laquelle il résiste à la dose de 3 γ ,90. Le plus efficace est la pénicilline à laquelle il résiste à la concentration de 0,09 u.

Si nous ajoutons 1 γ de chloromycétine, qui est active à 3,9 γ , nous abaïssons encore la résistance du germe à la terramycine et à la pénicilline, respectivement à 1 γ ,95 et 0,045 u. L'association à l'auréomycine ne donne pas de résultats.

Mais par addition d'une forte concentration de chloromycétine (12,5) à la pénicilline, nous avons obtenu une résistance à cette dose normalement active de chloromycétine, avec 0,04 u de pénicilline.

Par ailleurs l'adjonction de 2 γ de terramycine nous donne des résultats intéressants : il y a synergie avec l'auréomycine, mais un antagonisme apparaît avec la pénicilline. Le germe résiste alors à 0,39 u de pénicilline (au lieu de 0,09).

Nous voyons donc que la résistance à la pénicilline peut-être diminuée par addition de chloromycétine à dose faible. Et ceci peut-être intéressant car, si le

streptocoque est très sensible in vitro à la pénicilline, il était in vivo résistant à d'énormes doses (ceci s'explique très certainement par l'impossibilité d'action directe de l'antibiotique sur le germe).

Au contraire l'addition de terramycine est à rejeter, puisqu'elle fait apparaître un antagonisme.

10. — *Bactérium coli* 29

Le seul antibiotique utilisable isolément est la streptomycine. Ce Coli résiste à 1 γ , 5 de cet antibiotique.

Par association de 2 γ de terramycine à l'auréomycine, la pénicilline, et la chloromycétine, nous n'avons obtenu que des synergies dont la plus efficace est celle de la combinaison auréomycine + terramycine : le germe résiste alors à 1,95 d'auréomycine (au lieu de 15,6).

Au contraire l'addition d'une forte dose de terramycine (12 γ , 5) n'entraîne que des antagonismes, sauf avec la pénicilline.

La combinaison de 2 γ d'auréomycine à la pénicilline et à la chloromycétine s'est montrée efficace, surtout dans la combinaison avec la chloromycétine où la résistance est passée de 30 γ à 3,9.

Les résultats les plus intéressants ont été obtenus avec la streptomycine. Celle-ci ajoutée à la dose de 5 γ ou de 0,5 γ , à la chloromycétine, la pénicilline et la terramycine n'a donné lieu qu'à des **antagonismes**. Seule la combinaison à l'auréomycine a fait baisser la résistance à cette dernière à 7,8 γ .

L'union de choix est donc ici celle de 2 γ de terramycine à 1 γ , 95 d'auréomycine = Elle est plus active que

la combinaison auréomycine + chloromycétine ; Les associations avec la streptomycine ont donné en général des antagonismes.

L'adjonction de plasma donne des résultats semblables à l'association entre antibiotiques. On retrouve l'antagonisme avec la streptomycine ; il n'y a pas de synergie plasma + terramycine ou auréomycine.

La résistance est abaissée dans l'union du plasma à la chloromycétine ou à la pénicilline.

11. — *Proteus* 605

La streptomycine est le plus actif des antibiotiques sur ce germe. Celui-ci résiste à 3 γ , 1 de streptomycine.

Par association de 1 γ de cette dernière, nous avons assisté à un abaissement de la résistance à l'auréomycine, la chloromycétine et la terramycine. Mais la pénicilline s'est toujours montrée aussi peu active :

La combinaison la plus efficace est celle de la streptomycine et de l'auréomycine, c'est-à-dire des 2 antibiotiques les plus actifs, sur ce *Proteus*. La résistance à l'auréomycine est passée de 15 γ ,6 à 7,8 γ .

Les associations de 4 γ d'auréomycine ont donné des résultats parallèles :

Avec la pénicilline, on n'a toujours pas de résultat.

Mais avec la chloromycétine, nous obtenons un abaissement de résistance plus grand qu'avec la streptomycine associée à la chloromycétine. En effet, par addition de 1 γ de streptomycine la résistance à la chloromycétine baisse de 125 γ à 15,6 ; alors que par addition de 4 γ d'auréomycine, elle baisse à 3,9 γ .

Ainsi toute association avec la pénicilline est ici à rejeter.

La combinaison de choix est celle de *la chloromycétine à l'auréomycine*, bien que la streptomycine soit la plus active isolément.

Les formes L.

Nous avons examiné au microscope à contraste de phase des échantillons prélevés dans différentes dilutions d'antibiotiques où étaient testés des *B. colis*. Chaque fois nous avons retrouvé =

1. — Dans les fortes concentrations d'antibiotiques, des bacilles animés de mouvements browniens présentant des condensations irrégulières, des cocco-bacilles également animés de mouvements d'oscillation sur place. Des agrégats de corps larges groupés en plaçards plus ou moins importants.
2. — Dans les faibles concentrations d'antibiotiques =
des formes longues et filamenteuses.
des bacilles animés de mouvements browniens.

Conclusion

En présence de bactéries résistantes à tout antibiotique employé seul, il est logique de penser que l'addition de plusieurs chimiothérapies rendra ces germes accessibles à nos thérapeutiques. A priori, rien ne s'oppose à ce que l'antibiose ne soit pas une propriété additive. De nombreuses tentatives ont déjà été réalisées dans ce sens. Bien plus, Despois et Pinnert ont observé que la potentialisation de la pénicilline par différents antibiotiques est nettement plus marquée dans le cas de staphylocoques pénicillo résistants que dans le cas de germes normalement sensibles à la pénicilline.

Notre travail vient confirmer cette opinion. Nous avons étudié les combinaisons diverses entre 5 antibiotiques : terramycine, pénicilline, auréomycine, chloromycétine, streptomycine. Il est impossible de tirer des lois rigides de ces divers essais, une association se montrant très active avec un germe et peu efficace avec un autre. Mais on peut en dégager des remarques générales.

La terramycine est potentialisée dans de nombreuses combinaisons. Associée à un autre antibiotique, elle entraîne souvent un effondrement de la résistance de germes parfois très rebelles, que ce soit un Staphylocoque, un Coli, ou un bacille d'Eberth. Mais dans 2 cas l'addition de terramycine n'a pû diminuer la résistance à la streptomycine pour un Eberth, et à l'auréomycétine pour un Staphylocoque.

Par ailleurs la combinaison à l'auréomycine s'est souvent montrée la plus défavorable (Pyocyanique 697).

La *chloromycétine*, mieux que la *terramycine*, se prête aux combinaisons. C'est l'antibiotique avec lequel nous avons obtenu les plus nombreuses synergies maxima. Aux doses utilisables en thérapeutique, elle n'a jamais donné lieu à des antagonismes.

Sa combinaison optimum est réalisée avec l'auréomycine, notamment pour les *Staphylocoques*, le *Coli* et le bacille d'Eberth.

Pourtant avec un *Streptocoque*, cette association a été la seule inactive.

La *chloromycétine* donne également de bons résultats par addition à la *terramycine*, pour des *Staphylocoques*.

Par addition d'*auréomycine*, aux divers autres antibiotiques, nous confirmons les résultats précédents. Les synergies les plus nombreuses et les plus marquées sont réalisées par son association à la *chloromycétine*. Elles ont été manifestes pour des *Staphylocoques*, un *Coli*, le *Pyocyanique* et le *Proteus*.

L'union à la *terramycine* a été le plus souvent peu active. Cependant pour le *Proteus* la résistance à la *terramycine* a été notablement abaissée par l'addition d'*auréomycine*.

L'association à la pénicilline, sans être très active, se montre souvent efficace, comme nous l'avons vu pour un *Coli* et un *Staphylocoque*.

La *Pénicilline* est l'antibiotique qui employé seul, est généralement le moins actif pour les germes étudiés. Cet état de chose est dû à l'utilisation plus ancienne de

la pénicilline. Les résistances à cet antibiotique témoignent de l'adaptation des germes à son attaque.

Mais, en lui adjoignant de faibles doses de chloromycétine ou de terramycine, nous avons obtenu une potentialisation presque constante.

Avec la terramycine, la résistance à la pénicilline qui était de plus de 100 u s'est effondrée à moins de 2 u pour des Staphylocoques, le bacille d'Eberth, un Coli.

Par addition de chloromycétine les résultats sont encore plus manifestes : la résistance à la pénicilline passe de plus de 100 u à moins de 1 u pour l'Eberth, un Staphylocoque, le Streptocoque.

Les associations de pénicilline à la streptomycine ont été en général inefficaces.

La Streptomycine enfin a donné lieu dans les associations à des synergies notables surtout pour un Coli et le Proteus.

Mais dans la plupart des cas, les combinaisons où elle entrait ont été peu favorables.

Avec l'auréomycine, on obtient des résultats très inconstants. Avec la pénicilline, la streptomycine n'a jamais donné de résultats dans tous les cas étudiés.

Même lorsqu'elle était isolément l'antibiotique le plus actif, la streptomycine en association a provoqué un abaissement de résistance moindre que les associations où elle n'entrait pas. (exemple pour le Proteus). Bien souvent les unions à la streptomycine ont été les seules à ne pas avoir d'action. (Eberth, Staphylocoques).

L'étude de ces associations d'antibiotique a porté sur onze germes divers :

Le Staphylocoque 5586, uniquement sensible à la terramycine isolée, a été sensibilisé par toutes les combinaisons d'antibiotiques, comprenant ou non la terramycine.

Les Staphylocoques 143 et 3505 dont l'antibiotique le plus actif, la chloromycétine, n'agissait qu'à des concentrations extrathérapeutiques, ont été potentialisés par les unions avec cette dernière, et plus particulièrement par l'association auréomycine + chloromycétine.

Les Colis 3152 et 29, quoique plus sensibles à la streptomycine qu'à tout autre antibiotique, ont montré que l'association de choix, dans les deux cas, était celle de la terramycine à l'auréomycine.

Pour l'Eberth 430, l'association la plus efficace a été réalisée par l'union d'auréomycine à la chloromycétine. Ce qui confirme l'opinion de Vaisman : « l'utilisation de l'auréomycine, renforçant l'action de la chloromycétine paraît indiquée dans les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes humaines. »

Le Proteus 605 est rebelle à toute association avec la pénicilline. La combinaison de choix est celle de la chloromycétine à l'auréomycine, bien que la streptomycine soit la plus active isolément.

Le Streptocoque 3880, isolé dans une maladie d'Osler, est très sensible aux antibiotiques in vitro, mais résiste à d'énormes concentrations de pénicilline in vivo. Par addition de faibles doses de chloromycétine, on diminue sa résistance à la pénicilline.

Trois germes hautement résistants n'ont été nullement influencés par les associations d'antibiotiques. Ce sont les Staphylocoques 784 et Coste-Roux, et le Pyocyanique 697.

Il est donc des germes très rebelles aux antibiotiques seuls et qui demeurent irréductibles par l'addition de chimiothérapies. Ce seul fait nous montre déjà qu'il est indispensable de pratiquer le test in vitro qui nous renseignera sur l'efficacité possible d'un traitement. Les résultats obtenus expérimentalement concordent en général avec les effets obtenus in vivo. Mais comme l'ont montré Linz et Lecocq, Willemijn, Grumbach et Boyer, la composition du milieu dans lequel on effectue le test influe sur la résistance des bactéries aux antibiotiques. L'idéal serait donc un milieu artificiel se rapprochant le plus possible des conditions présentées par les organismes vivants.

Par addition de plasma de cheval au milieu ordinairement employé, nous avons constaté en général une nette diminution de la résistance des germes aux antibiotiques. Les résultats obtenus par addition de plasma aux antibiotiques sont superposables aux effets obtenus par union d'antibiotiques entre eux : les germes irréductibles par associations de chimiothérapies, ne sont pas influencés par l'adjonction de plasma à ces substances. Il y a un antagonisme constant entre le plasma et la streptomycine. Ce fait est à rapprocher des médiocres résultats obtenus dans toutes les associations avec la streptomycine.

Pour affirmer la nécessité du test préalable in vitro aux associations d'antibiotiques, nous nous appuyerons sur d'autres considérations issues des résultats que nous avons obtenus :

1°. — *La synergie entre les antibiotiques ne se manifeste pas toujours pour des germes relativement sensibles.*

Le Coli 3152 n'est pas influencé par la combinaison auréomycine + streptomycine, le bacille d'Eberth 430 par l'association terramycine ou chloromycétine + streptomycine, etc...

2°. — *Les antibiotiques les plus actifs isolément ne donnent pas forcément l'association de choix :*

Pour l'Eberth 430, la chloromycétine, bien que moins active que la terramycine, donne cependant des diminutions de résistance, plus marquées dans les combinaisons à l'auréomycine ou à la pénicilline.

Pour le Coli 29, la synergie obtenue par l'union de chloromycétine à l'auréomycine ou de terramycine à l'auréomycine est bien plus efficace que la combinaison de cette dernière à la streptomycine qui isolément est la plus active. De même le Proteus 605, très sensible à la streptomycine seule, est bien mieux inhibé par les associations à la chloromycétine qu'à la streptomycine;

3°. — Enfin et surtout, **il existe des antagonismes** entre les antibiotiques.

Ils sont obtenus *par adjonction de fortes doses* d'un antibiotique à un autre. Pour le Coli 29 l'addition de 2 γ de terramycine à d'autres antibiotiques abaisse la résistance du germe à ces derniers ; mais l'addition de 12γ,5 de terramycine (dose normalement active) nous montre que le germe résiste à cette concentration de terramycine associée aux faibles concentrations des autres drogues.

Plus importants encore du point de vue pratique, sont les antagonismes apparaissant *aux concentrations utilisables en clinique.*

Le Streptocoque 3880 qui ne résiste qu'à 0,09 u de pénicilline seule, n'est pas inhibé par 0,39 u de pénicilline associées à 2 γ de terramycine.

L'étude du Coli 29 nous a révélé trois antagonismes dans les associations à la streptomycine. La résistance à cette dernière augmente de 1 γ ,5 à 5 γ par addition de 3 γ ,9 de chloromycétine ou 6,25 u de pénicilline. D'autre part la résistance à la terramycine passe de 3 γ ,95 à 7 γ ,8 par adjonction de 0 γ . 5 de streptomycine.

Conclusion générale : Dans les cas particuliers que nous avons étudiés, l'association de 2 antibiotiques abaisse en général la résistance des bactéries. Mais il existe parfois des antagonismes entre les chimiothérapies et ceci implique la nécessité absolue de tester in vitro les germes à combattre. Nécessité d'autant plus évidente que ces résultats ont été obtenus avec des souches déterminées et qu'on ne peut les généraliser que dans une certaine mesure : tel antibiotique ou telle association, très actifs sur un Staphylocoque par exemple, n'auront aucune action sur une souche différente. Avant tout traitement par association d'antibiotiques, comme par un antibiotique seul, il est nécessaire de tester le germe in vitro.

BIBLIOGRAPHIE

- BISHOP et RANDALL. — Traitement d'une méningite bénigne à diplococcus mucosus. Am. J. Dis. Childr., 1947, t. 74, p. 725.
- DUVAL. — Manipulation de la streptomycine, facteur possible de sensibilisation à la manipulation de la pénicilline. Bull. Soc. Dermat. Syphil., 1949, n° 2, p. 210.
- DESPOIS et PINNERT. — Potentialisation de la pénicilline par différents antibiotiques in vitro. — C. R. Soc. Biol. 1950, t. 144, p. 23-25.
- EL BOROLOSSY et BUTTLE. — Effet combiné de la pénicilline et de sulfamides sur les infections à germe gram négatif Bulletin de l'IP, tome 49, n° 10, p. 1033.
- HEILMAN (F.R.) : Combinaison de l'auréomycine à la streptomycine. — Staff. Meet. Mayo Clin., 49, t 24, p. 133.
- HERRELL et BARBER. — Auréomycine + dihydrostreptomycine dans le traitement de la brucellose (J. Am. Med. Assoc., 1950, t. 144, p. 519).
- HOBBY et LEUERT. — Terramycine utilisée seule ou en combinaisons Bact. Proceed. 1950. p. 99.
- HURNI H. — Activité tuberculostatique comparée de divers antibiotiques. — Schweiz Zeit. Chr. f. Path. u. Bakt., 49, t. 12, p. 596.
- JANBON M. et BERTRAND L. — Association synergique streptomycine-sulfadiazine dans la brucellose humaine à Melitensis (Presse médicale, 20 Aout 49, p. 753)

- JANBON M. et BERTRAND L. — Traitement de la brucellose humaine à melitensis par l'auroéomycine. — Semaine des hôpitaux 1950, N° 65, p. 312 7.
- JAWETZ E. et GUNNISON G. B. — Association streptomycine, pénicilline. Phénomène de zone. J. Labor. a. clin. Med.-1950, t. 35, p. 488.
- JAWETZ, GUNNISON, COLEMAN. — Pénicilline plus streptomycine ou chloromycétine sur les enterocoques. — Science 1950, t 111, p. 254.
- KAISER. — Subtiline et tyrothricine. Wien. Méd. Wochenschr 1951, t 101, p. 254.
- LECOQ et SOLOMIDES. — Pénicilline + acide paraminobenzoïque sur le bacille de Koch. — C. R. Soc. Biol., 1948, t. 142, p. 1206.
- LINDECK. — Association auréomycine + streptomycine dans la brucellose humaine à abortus, résistante à l'aureomycine. — Brit. Med. J, 29 Avril 50, p. 985.
- LINZ R. et LECOQ. — Influence de la richesse du milieu de culture sur l'acquisition de la résistance à la streptomycine par les bactéries. — C. R. Soc. Biol. Er., 1950, 144. N° 13-14-991-993.
- MARTIN CHABERT SUREAU : Le test de sensibilité microbienne aux antibiotiques a-t-il un intérêt clinique ? Semaine des hôpitaux, 1949, 25, N° 23 p. 968.
- PULASKI E J et BAKER H J : In vitro effects on gram négative bacteria of streptomycin combined with penicillin and. or sulfadiazine. — J. Labor. A. Clin. Med., 1949, t. 34, p. 186.
- RICHOUX R., GERBEAUX C., SCHLAEPFER J. — Sur l'activité bactériostatique in vitro de différents mélanges d'antibiotiques. C. R. Acad. des Sciences. Scéance dn 30-7-51.
- RIST N. — La résistance du bacille de Koch au Rimifon. Presse médicale 31 Mai 52 p. 806.

- RITA et SCANGA. — Auréomycine + dihydrostreptomycine dans la brucellose expérimentale de la souris. R. C. Ist. super. Sanita, 1950, t 13, p. 465.
- ROUX J. et RENOUX G. — Chloramphénicol + auréomycine sur les brucella in vitro, C. R. des séances de la Soc. de Biol. 24-2-51. Tome CXLV, 2-51, p. 264. .
- SPAULDING et COLL. — Streptomycine + sulfathalidine fait disparaître les colis des selles en 2 jours. — J. Bact., 1949, t 58, p. 279.
- SASANO K T. — L'activité bactériostatique de la streptomycine sur le B. K., n'est pas influencée par la pénicilline. — Am. Rev. Tuberc., 1949, t 59, p. 461.
- VAISMAN. — Chloromycétine + auréomycine dans l'infection typhoïdique chez les souris. — C. R. Soc. Biol., 1950, t 144, page 328.
- WELCH H., RANDALL W. A., PRICE C. W. — The effect of streptomycin, bacitracin, polymixin, combination on the intestinal flora of man, J. of the Am. Pharm. Assoc., 1950, 39, 486-489.
- WILLEMIN, GRUMBACH, BOYER. — Etude comparée in vitro et in vivo de plusieurs antibiotiques (Ann. Inst. Pasteur, 1951, t. 80, p. 605-618.
-

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	9
Matériel et technique.....	16
Test des germes étudiés aux antibiotiques isolés....	18
Associations à la terramycine	21
» à la pénicilline	26
» à la chloromycétine	29
» à l'auréomycine	34
» à la streptomycine	38
Associations de plasma de cheval aux antibiotiques..	41
Considérations relatives à chaque germe.....	46
Formes L	55
Conclusions	56
Bibliographie	63
Serment	67

En ma qualité de censeur de tour,
j'ai lu la thèse ayant pour titre :

*Etude expérimentale de l'action
des antibiotiques en association
Synergies et antagonismes*

Montpellier, le 26 juin 1952.

Le Professeur :

CARRÈRE.

Vu :

Montpellier, le 25 juin 1952.

Le Doyen :

GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 27 juin 1952

Le Recteur,

GUILLON.

La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

